

Aus: Pathologisches Institut der Universität Kiel
Direktor: Professor Dr. K. Lennert

DIE ADRENERGISCHE INNERVATION DER BRONCHIEN UND LUNGENARTERIEN IN AUTOTRANSPLANTIERTEN HUNDELUNGEN

Untersuchungen über Feinstruktur, Noradrenalingehalt
und Noradrenalin Aufnahme

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hubertus Dellschau
Wolfenbüttel

1977

Aus: Pathologisches Institut der Universität Kiel
Direktor: Professor Dr. K. Lennert

DIE ADRENERGISCHE INNERVATION DER BRONCHIEN UND LUNGENARTERIEN IN AUTOTRANSPLANTIERTEN HUNDELUNGEN

Untersuchungen über Feinstruktur, Noradrenaliningehalt
und Noradrenalinaufnahme



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hubertus Dellschau
Wolfenbüttel

Referent: Professor Dr. BLÜMCKE

Korreferent: Professor Dr. U. Gross



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 2.8.1977

<u>Inhaltsverzeichnis:</u>	Seite
Einleitung	4
Material und Methodik	5
1. Elektronenmikroskopie	5
2. Quantitative Noradrenalinbestimmung	6
Befunde	8
1. Elektronenmikroskopie	8
a. Bronchien	8
b. Lungenarterien	10
2. Quantitative Noradrenalinbestimmung	11
a. Bronchien	12
b. Lungenarterien	13
Diskussion	14
Zusammenfassung	22
Literatur	24
Abbildungen	27
Danksagung	42
Lebenslauf	43

EINLEITUNG:

Während Autotransplantationen der Lunge (Reimplantationen) nicht nur an Versuchstieren, sondern auch am Menschen technisch ohne weiteres möglich sind, bereitet der postoperative Verlauf wegen der Abstoßungsreaktion und der gestörten neuralen Regulation des Transplantates nach wie vor Schwierigkeiten. Da nach einer Autotransplantation keine immunologischen Reaktionen auftreten können, ist das Autotransplantat ein besonders geeignetes Objekt zum Studium des autonomen Nervensystems. Aus früheren Untersuchungen von BLÜMCKE et al. (1969 a) und BLÜMCKE et al. (1969 b) ist bekannt, daß die vegetativen intrapulmonalen Ganglienzellen und ihre Nervenfasern im Autotransplantat überleben. Es konnte weiterhin gezeigt werden, daß die zum pulmonalen vegetativen Nervensystem gehörenden adrenergischen Ganglienzellen noch viele Monate nach der Autotransplantation Catecholamine synthetisieren und speichern können. Der Verlauf ihrer Nervenfasern konnte fluoreszenz- und elektronenmikroskopisch in den Wandschichten der Bronchien verfolgt und ihre terminale Ausbreitung an den Bronchusdrüsen nachgewiesen werden.

Im Anschluß an diese Untersuchungen soll in der vorliegenden Arbeit neben der Frage nach der adrenergischen Innervation der Bronchien die Innervation der Pulmonalarterien im Autotransplantat untersucht werden. Speziell ist zu klären, ob die Nervenfasern der Lungenarterien nur von extrapulmonalen (Nervus vagus, Nervus sympathicus) oder auch von intrapulmonalen Ganglien stammen und damit die Arterienmuskulatur auch im Autotransplantat weiter innervieren können. Da mit fluoreszenzhistochemischen Methoden (sog. Falck'sche Methode) nur ein qualitativer Nachweis von Catecholaminen in den Ganglienzellen und ihren Nervenfasern

möglich ist, soll in der vorliegenden Untersuchung die Frage nach der Quantität durch Kombination von Biochemie und Elektronenmikroskopie beantwortet werden.

MATERIAL UND METHODEN:

Bei 18 - 20 kg schweren, 12 - 18 Monate alten Hunden wurde die linke Lunge nach der Methode von BÜCHERL et al. (1961) autotransplantiert. ⁺)

1. Elektronenmikroskopie

Für die rein elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden Hunde ausgewählt, bei denen die Zeiten zwischen Autotransplantation und Tötung 20 Tage, 2 und 5 Monate betrugen. Diese Tiere wurden narkotisiert, thorakotomiert und die kollabierten Lungen von der Trachea aus mit einer 4,5 %igen eisgekühlten Glutaraldehydlösung aufgefüllt. Sofort nach der Fixierung der linken (autotransplantierten) und rechten (normalen) Lunge wurden jeweils kleine Stückchen aus verschiedenen Abschnitten des Bronchialbaumes und der Pulmonalarterien und -arteriolen entnommen und eine Std. in der gleichen Glutaraldehydlösung nachfixiert. Bei den Tieren, die der quantitativen Bestimmung des Noradrenalingehaltes bzw. der Noradrenalinaufnahme dienten (6,15 und 20 Tage sowie 5 und 6 Jahre nach der Autotransplantation), war aus methodischen Gründen eine Perfusionsfixation der ganzen Lunge nicht möglich. Daher konnten von diesen Untersuchungs-

⁺) Sämtliche Autotransplantationen sind im Forschungslabor der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin im Klinikum Westend unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. M. Nasserl durchgeführt worden.

tieren nur kleine Stückchen, 1 mm im Durchmesser, aus den verschiedenen Bronchusabschnitten und Pulmonalarterienbereichen entnommen werden, die daraufhin in der 4,5 %igen Glutaraldehydlösung fixiert wurden.

Die Glutaraldehydlösung war mit s - Collidin gepuffert (BENNET und LUFT, 1959) und auf pH 7,3 eingestellt. 100 ml dieser Lösung enthielten 4 g Sucrose (CAULFIELD, 1957) und 0,25 g CaCl_2 . Im Anschluß an die Glutaraldehydfixation wurden die Gewebsstückchen kurz in Pufferlösung gewaschen und für 1 - 2 Std. in einer gepufferten 1 %igen OsO_4 -Lösung nachfixiert. Die Einbettung erfolgte über die aufsteigende Alkoholreihe in Epon 812 (LUFT, 1961), wobei das Gewebe in 70 %igem Alkohol mit Phosphorwolframsäure (1,5 g PWS auf 100 ml 70 %igen Alkohol) kontrastiert wurde. Um von den Bronchus- und Arterienwänden Querschnitte zu erhalten, wurden die Gewebsstückchen gerichtet eingebettet. Mit Toluidinblau gefärbte (TRUMP et al., 1961) "semidünne" Schnitte ermöglichten ein gezieltes Anspitzen der Blöckchen unter lichtmikroskopischer Kontrolle. Die Dünnschnitte wurden am Porter - Blum - Ultramikrotom angefertigt, mit Uranylacetat und anschließend mit Bleihydroxyd (KARNOVSKY, 1961) oder Bleicitrat (REYNOLDS, 1963) kontrastiert und mit dem Elmiskop I (Siemens) bei einer Strahlenspannung von 80 kV beobachtet und photographiert.

Um das Nervengewebe im Bereich der Anastomose des Stammbronchus, 15 und 20 Tage sowie 5 und 6 Jahre nach der Autotransplantation, zu untersuchen, benutzten wir die Silbertechnik nach BODIAN (1936, 1937).

2. Quantitative Noradrenalinbestimmung

Für diese Untersuchungen dienten Tiere, die die Autotransplantation 6, 15 und 20 Tage sowie 5 und 6 Jahre überlebten.

Die Tiere wurden intravenös mit Evipan^(R) narkotisiert, thorakotomiert und das Herz - Lungenpräparat in toto entnommen. Sowohl für die Bestimmung des Noradrenalingehaltes als auch der Noradrenalinaufnahme wurde das gleiche Material verwandt. Es wurde besonders darauf geachtet, daß die Bronchus- bzw. Gefäßwände von jeglichem Lungen- und peribronchialen Gewebe und die herauspräparierten Gefäße (Abtupfen mit Filterpapier) völlig von Blut befreit waren. Von jeder autotransplantierten Lunge wurde ein Stück des Stammbronchus und der Stammarterie entnommen, und zwar der von der Anastomose bis zur Aufteilung in die Lappenbronchien bzw. -arterien reichende Abschnitt. Für Vergleichsuntersuchungen wurden analoge Abschnitte aus dem Stammbronchus und der Stammarterie der rechten (normalen) und linken (autotransplantierten) Lunge herauspräpariert. Diese Abschnitte aus beiden Lungen werden im folgenden kurz als "Stammbronchus" bzw. "Stammarterie" der linken bzw. der rechten Lunge bezeichnet. Weiterhin wurden sowohl vom Autotransplantat als auch von der normalen Lunge entsprechende Strecken aus den Lappenbronchien und den Segmentbronchien von Ober- und Unterlappen entnommen (Abb. 1). Bei den Lungenarterien war aus präparatorischen Gründen eine Aufteilung in Lappen- und Segmentarterien nicht möglich. Alle frisch entnommenen Gewebstückchen wurden sofort gewogen, in einer 0,4 n wässrigen Perchlorsäurelösung mit einem Zusatz von 0,01 % EDTA - Na₂ von + 4° C eingebracht und bis zur weiteren Bearbeitung bei - 79° C eingefroren.

Zur Bestimmung des Noradrenalingehaltes^{†)} wurden die Bronchus- und Arterienstücke aufgetaut und in der genannten Perchlor-

^{†)} Sämtliche Bestimmungen wurden im Forschungslabor der Medizinischen Kliniken und Polikliniken der Universität Gießen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H.J. Dengler durchgeführt.

säurelösung mit einem Ultra - Turrax 1 min homogenisiert. Das Homogenat wurde zentrifugiert und der Rückstand mit Perchlorsäurelösung nachextrahiert. Die vereinigten klaren Überstände wurden mit einer 5,0 bzw. 0,5 n wässrigen Lösung von Kaliumkarbonat auf ein pH von 4,5 - 5,5 eingestellt und mindestens 1/2 Std. im Eisbad belassen. Dann wurde von dem ausgefallenen Kaliumperchlorat abdekantiert.

Aus dem Überstand wurden die Catecholamine bei pH 8,4 an Aluminiumoxyd (Woelm Sauer, Aktivitätsstufe I) adsorbiert, mit 0,2 n Essigsäure eluiert und im Eluat nach einer Modifikation der Methode von v. EULER und FLODING (1956) (DENGLE, 1967) fluorimetrisch (Spektrofluorimeter der Fa. Aminco - Bowman) gemessen.

Zusätzlich zur Noradrenalingehaltsbestimmung wurde auch die Aufnahme von ^3H - markiertem Noradrenalin gemessen. Dazu wurde den bereits narkotisierten Tieren 10 min vor der Tötung DL - Norepinephrin - $7 - \text{H}^3$ - hydrochlorid (NEN - NET 048, spez. Aktivität 5 - 10 Ci/m Mol) injiziert. Die Dosis betrug 125 μCi , entsprechend etwa 2 μg pro Tier.

Die ^3H - Gesamtaktivität wurde im Perchlorsäureextrakt, der Gehalt an ^3H - Noradrenalin im Eluat der Aluminiumoxydsäulen gemessen. Die Messungen erfolgten in dem von BRAY (1960) angegebenen Szintillator in einem Flüssigkeits - Szintillationszähler (Pachard Tri - Carb Modell 3000). Der Löscheffekt wurde durch einen externen Standard korrigiert.

BEFUNDE:

1. Elektronenmikroskopie

a. Bronchien

In allen Bronchusästen, - Stamm-, Lappen- und Segmentbronchien -, lassen sich sowohl 6 und 20 Tage sowie 2 und 5

Monate nach Autotransplantation der linken Lunge intakte Neurone mit typischen Catecholaminvesikeln beobachten (Abb. 2 oben und Abb. 3). Weiterhin fallen zwischen den Nervenbündeln des Plexus peribronchialis auch degenerierte Nervenfasern auf (Abb. 2 oben und unten). Das Verhältnis von degenerierten zu den intakten Nervenfasern wechselt: die größte Zahl der degenerierten Axone findet sich hilusnahe und nimmt nahezu kontinuierlich zur Peripherie hin ab. Schon im Bereich der Lappenbronchien sind in der Regel nur noch vereinzelte degenerierte Axone in den Nervenbündeln des Plexus peribronchialis anzutreffen (Abb. 2).

Diese degenerierten Nervenfasern stammen von extrapulmonalen Ganglienzellen, die bei der Autotransplantation am Hilus durchschnitten wurden und der Wallerschen Degeneration anheimfielen. Die intakten Axone nehmen ihren Ursprung von intrapulmonalen Ganglienzellen. Sie ziehen in die inneren Bronchusschichten, um dort Drüsen (BLUMCKE et al., 1969 a), Epithel und Muskulatur zu innervieren. Hier findet man reichlich Fasern mit Anhäufungen von sog. Catecholaminvesikeln. Faserdegenerationen kommen im Bereich des Plexus intramuralis nur im Stammbronchus nahe der Anastomose vor, nicht aber in peripheren Bronchusästen.

Untersuchungen im Bereich des Stammbronchus konnten keine ausreichende Nervenregeneration nachweisen, d.h. distal der Anastomose konnten keine nach peripher hinwachsenden Axone beobachtet werden. In unseren Fällen fanden wir alle nach distal ziehenden Axone proximal der Anastomose im Granulationsgewebe liegend vor. Durch dieses unregelmäßig strukturierte Granulationsgewebe hindurch konnten die nach distal ziehenden Nervenfasern die Bronchuswand und das peribronchiale Gewebe des Autotransplantates nicht erreichen.

Bei den untersuchten Lungentransplantaten, die 2 und 5

Monate überlebt hatten, enthielten die Ganglienzellen und die Nervenfasern hohe Glykogenanteile, ansonsten war die Feinstruktur der Neurone nicht verändert: sie enthielten immer noch die normale Menge der sog. Catecholaminvesikel.

Bei unseren Langzeittransplantaten konnten wir in allen untersuchten Bronchusabschnitten regelrechte intakte Neurone im peribronchialen und intramuralen Nervenplexus finden. Sogar nach 6 Jahren waren marklose als auch einige markhaltige Nervenfasern intakt. Degenerierte Nervenfasern konnten in diesen Fällen allerdings nicht nachgewiesen werden, jedoch zeigten diese Nervenbündel eine starke interstitielle Fibrose, die als Folge der Nervenfaserverunterbrechung einige Jahre zuvor zu verstehen ist. Das steht in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von NIGRO et al. (1968). Zusätzlich fanden wir bei diesen Langzeittransplantaten eine auffallende Atrophie der Ganglienzellen: sehr viel braunes Pigment war im Perikaryon zu sehen und die Menge der sog. Catecholaminvesikel im Perikaryon als auch im Axoplasma hatte sich verringert.

b. Lungenarterien

Im 20 Tage alten Autotransplantat können an den verschiedenen untersuchten Strecken der A. pulmonalis vegetative Nervenbündel mit marklosen Axonen gefunden werden. Während in der Adventitia der Arterie etwa 1 - 2 cm distal der Arterienanastomose Nervenbündel mit eindeutig degenerierten, aber auch intakten Axonen nachzuweisen sind (Abb. 4), fallen in der Adventitia der kleinen Arterien und Arteriolen nur Nervenbündel mit intakten Axonen auf. 2 Monate nach Autotransplantation sind im Bereich der kleinen und kleinsten Arterien ebenfalls nur intakte Nerven-

bündel zu finden, während unmittelbar hinter der Gefäß-anastomose auch noch Reste degenerierter Axone nachzuweisen sind. In der Umgebung kleiner und kleinster Arterien sind die Axone, - in der Regel handelt es sich um sehr kleine Axone -, in die Fortsätze Schwannscher Zellen eingefaltet. Die Bündel werden stets von einer Basalmembran umgeben und sind häufig noch durch Kollagenbündel, Fibrozyten und elastische Fasern von der Muskulatur der Gefäßwand getrennt. Nur selten werden kleine und kleinste Nervenbündel in der direkten Umgebung der Muskulatur beobachtet. Zwischen den Muskelzellen selbst können keine Nerven mehr nachgewiesen werden. Vereinzelt befinden sich auch in der Umgebung der Muskulatur kleine Nervenfasern mit typischen synaptischen Anschwellungen, die nicht mehr vollständig von Schwannschen Zellen umhüllt sind (Abb. 5, großer Pfeil). In diesen synaptischen Anschwellungen finden sich dicht gepackte kleine, elektronenoptisch leere Vesikel (sog. synaptische Vesikel). In einzelnen synaptischen Anschwellungen liegen zwischen diesen kleinen Vesikeln auch größere mit elektronenoptisch dichtem Inhalt (Catecholaminvesikel). Diejenigen Axonanschwellungen, die zwischen den kleinen "leeren" Vesikeln auch Vesikel mit dichtem Inhalt aufweisen, sind typisch für terminale adrenergische Nerven.

Auch im 5 Monate alten Autotransplantat sind ebenfalls intakte Nervenfaserbündel in unmittelbarer Umgebung der Muskulatur kleiner und kleinster Arterien nachzuweisen.

2. Quantitative Noradrenalinbestimmung

Da elektronenmikroskopisch in den Bronchuswänden und an der Muskulatur der Lungenarterien im Autotransplantat Nervenfasern mit "adrenergischen synaptischen Anschwellungen" nachzuweisen sind, liegt es nahe, auch quantitative

Messungen über Noradrenalingehalt und -aufnahme in den Bronchus- und Arterienwänden zu messen.

a. Bronchien

Die Messwerte, wie sie in Abb. 6 zu sehen sind, zeigen, daß im Bereich der Lappen- und Segmentbronchien der autotransplantierten Lunge die Noradrenalingehalte unter denen der normalen Seite (Kontrollunge) liegen. In den Segmentbronchien war der Unterschied zwischen linker und rechter Seite besonders deutlich: hier fanden wir links (autotransplantierte Lunge) $0,231 \mu\text{g/g}$, rechts (normale Lunge) $0,379 \mu\text{g/g}$. Im Prinzip die gleichen Messwerte erhielten wir bei dem Hund, der 20 Tage nach der Autotransplantation untersucht wurde (Abb. 7). Im Bereich der Segmentbronchien zeigte sich eine ganz deutliche Abnahme des Noradrenalingehaltes bei Vergleich von linker und rechter Seite: $0,071 \mu\text{g/g}$ in der autotransplantierten Lunge, $0,274 \mu\text{g/g}$ in der normalen Kontrollunge.

Kein signifikanter Unterschied zwischen linker und rechter Lunge ergab sich bei den oben erwähnten Versuchstieren im Bereich des Stammbronchus.

Besonders aufschlußreich sind die Werte, die die Messungen der Noradrenalin-aufnahmen ergeben (Abb. 8 und 9). Bei diesen Kurzzeittransplantaten (6 und 20 Tage nach der Autotransplantation) ist die Noradrenalin-aufnahme in die der Bronchusanastomose nahen Abschnitte (Stammbronchus) vermindert. Erhöht ist sie in den Lappen- und Segmentbronchien des Autotransplantates, wenn man an transplantierte und normaler Lunge entsprechende Abschnitte miteinander vergleicht.

Bei dem Langzeittransplantat (6 Jahre nach Autotransplantation) ist die Noradrenalin-aufnahme in Stamm- und Lappenbronchien des Autotransplantates vermindert (Abb. 10). Im

Prinzip fanden wir die gleichen Ergebnisse bei dem 5 Jahre überlebenden Untersuchungstier. Leider war es aus technischen Gründen nicht möglich, Noradrenalingehalt und Noradrenalin-aufnahme in den Segmentbronchien zu messen.

b. Lungenarterien

Abb. 11 beweist, daß der Noradrenalingehalt in den Gefäßen 20 Tage nach Autotransplantation zwar wesentlich geringer als in denen der rechten Seite, aber nicht völlig verschwunden ist. Es fällt auf, daß die Abnahme des Noradrenalin-gehaltes in der linken Stammarterie relativ stärker als in den peripheren Gefäßabschnitten ist.

Eine noch größere Aussagekraft hat die Bestimmung der Noradrenalin-aufnahme in die adrenergischen Nervenfasern der Arterienwand. Die in Abb. 12 dargestellten Messwerte zeigen im Autotransplantat eine erheblich verminderte Noradrenalin-aufnahme gegenüber den Arterien der rechten (normalen) Lunge. Auch hier ist die stärkste Differenz der Messwerte im Bereich der Stammarterie zu finden. Vergleicht man nun aber diese Messwerte mit denen der verschiedenen Bronchusabschnitte desselben Tieres (Abb. 9), so läßt sich feststellen, daß die Werte der linken Lunge im Bereich der Lappen- und Segmentbronchien sogar über denen der rechten (normalen) Lunge liegen.

Die Noradrenalin-aufnahme in die Wand des Stammbronchus ist dagegen auf der linken Seite im Vergleich zur rechten sehr stark herabgesetzt. Damit liegt beim Stammbronchus das gleiche Verhältnis wie bei der Stammarterie vor. Auch bei einem 15 Tage nach der Autotransplantation untersuchten Hund ergeben sich Werte für die Noradrenalin-aufnahme, die mit den entsprechenden Werten für das 20 Tage alte Autotransplantat übereinstimmen (Abb. 12 und 13). Prinzipiell

trifft das auch für die Messwerte eines 6 Tage nach Autotransplantation untersuchten Tieres zu (Abb. 14), jedoch mit dem Unterschied, daß die Differenz der Noradrenalin-aufnahme zwischen rechter und linker Stammarterie noch erheblich größer ist als im Bereich der dazugehörigen Lappen- und Segmentarterien.

DISKUSSION:

1. Bronchien

Die Interpretation der Noradrenalingehalte und der Noradrenalin-aufnahmewerte im Bronchialsystem bedarf in erster Linie der Kenntnis der morphologischen Verhältnisse. Nach unseren licht- und elektronenmikroskopischen Befunden ist sicher, daß die Ganglienzellen im Autotransplantat überleben. Sowohl in autotransplantierten als auch in normalen Lungen zeigte sich eine kontinuierliche Abnahme der Anzahl von Ganglienzellen am Stammbronchus beginnend bis hin zu den Lappen- und Segmentbronchien. Demzufolge verminderte sich auch die Menge der Nervenfasern des Plexus peribronchialis analog den Ganglienzellen.

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß alle Nervenfasern, die von extrapulmonal gelegenen Ganglienzellen stammen, im Plexus peribronchialis der autotransplantierten Lunge der Degeneration anheimfallen. Eine Regeneration konnte nicht nachgewiesen werden. Auf Grund der Dezentralisation zeigten sich an den überlebenden intrapulmonalen Neuronen regressive Veränderungen, die sich mit zunehmender Überlebenszeit des Autotransplantates zunehmend verstärkten. In einem sog. Langzeittransplantat (10 1/2 Jahre nach der Autotransplantation) konnten nur eine geringe Zahl restlicher intrapulmonaler atrophischer Ganglienzellen gefunden werden

(NIEDORF et al., 1972). Daraus kann gefolgert werden, daß diese Veränderungen ein morphologisches Substrat für die herabgesetzte Stoffwechselaktivität auf Grund der Dezentralisation sind.

Betrachten wir die Noradrenalingehalte in sog. Kurzzeittransplantaten, so zeigt sich eine Verminderung des Noradrenalingehaltes im Bereich der Lappen- und Segmentbronchien. Das bedeutet, daß der Noradrenalingehalt der adrenergen Neurone, vor allem ihrer terminalen Abschnitte, reduziert ist. Möglicherweise ist dies das Ergebnis der herabgesetzten Stoffwechselaktivität, da die Neurone dezentralisiert sind.

Unerwartet waren allerdings die Befunde der Noradrenalin-aufnahme. Die Werte im Bereich der Lappen- und Segmentbronchien bei den Kurzzeittransplantaten waren signifikant höher als die Werte der betreffenden Kontrollseiten. Soweit wir wissen, sind bei diesen verhältnismäßig frühen Stadien der Autotransplantation die sog. Catecholaminvesikel intakt. Es gibt keinen Grund gegen die Annahme, daß diese Vesikel eine normale Noradrenalin-aufnahme haben. v. EULER et al. (1971) konnten sogar an isolierten "Nervenvesikeln" eine spontane Noradrenalin-aufnahme nachweisen. Auf Grund der durch die Dezentralisation herabgesetzten Impulsfrequenz der Neurone in autotransplantierten Lungen könnte das aufgenommene Noradrenalin länger als in den normalen Neuronen gelagert werden. Das bedeutet, daß zur Zeit der Tötung des Hundes die Menge des aufgenommenen Noradrenalins immer noch größer war als in normal funktionierenden Neuronen der Kontrollseite. Deshalb interpretieren wir die scheinbar höheren Noradrenalin-aufnahme-werte in Lappen- und Segmentbronchien bei sog. Kurzzeittransplantaten eher als Folge einer verzögerten Freisetzung von Noradrenalin und nicht als Effekt einer wirklich höheren Aufnahme.

Bei den Langzeittransplantaten kamen wir zu entgegengesetzten Ergebnissen im Bereich der Lappenbronchien, nämlich zu niedrigeren Noradrenalin aufnahmewerten in der autotransplantierten Lunge. Das zeigt, daß sogar bei den sog. Langzeittransplantaten noch intrapulmonale adrenerge Neurone überleben. Weiterhin kann es bedeuten, daß sich ein Teil dieser überlebenden adrenergen Neurone vermindert hat, was in Übereinstimmung mit unseren elektronenmikroskopischen Bildern von diesem Nervengewebe steht. Vom morphologischen Standpunkt aus kann die herabgesetzte Noradrenalin aufnahme auch als Zeichen einer Verminderung der sog. Catecholaminvesikel auf Grund der Atrophie der intrapulmonalen Neurone gedeutet werden.

Die vorliegenden Untersuchungen an Kurz- und Langzeittransplantaten haben auch eine herabgesetzte Noradrenalin aufnahme im Bereich des linken Stammbronchus im Vergleich zu dem entsprechenden Abschnitt der Kontrolllunge gezeigt. Dieser Befund scheint im Widerspruch zu den Werten im Bereich der Lappen- und Segmentbronchien zu stehen. Wie unsere elektronenmikroskopischen Untersuchungen gezeigt haben, ist im Bereich der Bronchusanastomose durch die Durchtrennung ein Zerfall zahlreicher adrenerger Axone zu sehen. Diese Axone gehören entweder zum Nervus sympathicus oder anderen extrapulmonal gelegenen adrenergen Neuronen und verbinden sich offensichtlich mit dem Plexus peribronchialis. Konsequenterweise kann die verminderte Noradrenalin aufnahme in diesem Bereich als Folge der Degeneration adrenerger Axone angesehen werden. Außerdem zeigen diese immer noch nachweisbaren aufgenommenen Noradrenalinmengen, daß noch intakte adrenerge Neurone vorhanden sind. Dies steht mit unseren licht- und elektronenmikroskopischen Befunden im Einklang, da zweifellos Gruppen von adrenergen Ganglienzellen und adrenergen Neuronen im Bereich des Stammbronchus unmittelbar hinter der Anastomose nachweisbar sind. Auch konnten diese Noradre-

nalinmesswerte unsere elektronenmikroskopischen Befunde insofern stützen, als eine Regeneration von Nervenfasern distal der Bronchusanastomose nicht nachgewiesen werden konnte.

2. Lungenarterien

Schon ältere histologische Untersuchungen von LARSELL (1921, 1923), GLASER (1924, 1927), GAYLOR (1934), SUNDER - PLASSMANN (1938, 1943) und DIJKSTRA (1939) zeigen eine eindeutige neurale Versorgung der Pulmonalarterien. In neuerer Zeit ist das Problem der pulmonalen Innervation mit verschiedenen histologischen Methoden wiederholt untersucht worden. So konnte DIJKSTRA (1969) nach Anwendung der Osmium-Zinkjodid - Methode besonders in der Peripherie der Lungenarterien terminale Nervenfasern verfolgen. In ausgedehnten vergleichenden fluoreszenzhistochemischen Studien an den Blutgefäßen der Lunge von verschiedenen Säugetieren stellte ČECH (1969) fest, daß die Gefäßinnervation der Lunge innerhalb der Säugetierreihe variiert: während bei Ratten, Mäusen, Igeln und Dachsen keine adrenergischen Nerven im Bereich der Gefäße nachzuweisen sind, liegen bei Katzen, Hunden und Affen eindeutig catecholaminpositive Nervenbündel zwischen Media und Adventitia der Pulmonalarterien. Auch bei Kaninchen, Meerschweinchen und Hasen ist ein adrenergischer Nervenplexus in den Pulmonalarterien entwickelt, jedoch nur auf die Media beschränkt. Histochemische, licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen von FILLENZ (1969) ergeben, daß die Pulmonalarterien des Hundes von adrenergischen und cholinergischen Nervenfasern innerviert werden. Die Frage nach der Herkunft dieser Nervenfasern bleibt durch diese letztgenannten, mit den neuesten Methoden durchgeführten Untersuchungen unberührt.

Das wesentliche Ergebnis der vorliegenden Arbeit besteht darin, daß im Autotransplantat intakte Nervenbündel an den Lungenarterien nachzuweisen sind.

Es kann nicht ohne weiteres angenommen werden, daß die Nervenbündel an den großen Arterien der Innervation der Muskulatur selbst dienen. Theoretisch könnten sie auch die Adventitia der Gefäße nur als Leitbahn benutzen, um im Lungengewebe zu endigen und möglicherweise sogar afferente Funktionen erfüllen. Um sicher zu sein, daß diese Nervenfasern tatsächlich der efferenten Innervation der Gefäßmuskulatur dienen, müssen an den Axonen synaptische Anschwellungen nachgewiesen werden. Das trifft sowohl für die normale Lunge (FILLENZ, 1969) als auch für die hier untersuchten verschieden alten Autotransplantate (20 Tage bis 5 Monate nach Autotransplantation) zu: zwischen Adventitia und Muskularis der Pulmonalarterien finden sich bei normalen Hundelungen und in autotransplantierten Lungen reichlich synaptische Anschwellungen, die entweder nur kleine, elektronenoptisch leere Vesikel (sog. synaptische Vesikel) oder auch "Vesikel mit dichtem Inhalt" (sog. Catecholaminvesikel) enthalten.

In Übereinstimmung mit licht- und elektronenmikroskopischen Befunden von FILLENZ (1969) darf für den Hund angenommen werden, daß die Pulmonalarterien cholinergisch und adrenergisch innerviert werden. Daß sich diese terminalen efferenten Axone nur an der Grenze zwischen Adventitia und Muskularis ausbreiten und nicht zwischen die Muskelzellen bis in die Media eindringen, ist eine Besonderheit der Hundelunge (ČECH, 1969). Da die efferente Innervation letztlich über Transmittersubstanzen erfolgt, ist ein unmittelbarer Kontakt zwischen Axonanschwellungen und Muskelzellen nicht unbedingt zu fordern. Auch an Arterien des großen Kreislaufs fanden sich elektronenmikroskopisch bisher keine

festen neuromuskulären Verbindungen, sondern stets waren die terminalen Axonanschwellungen durch unterschiedlich breite interstitielle Räume von den Muskelzellen getrennt (BRETT-SCHNEIDER, 1964). Die Tatsache, daß die terminalen efferenten Nervenfasern besonders der kleinen Arterien und Arteriolen im Autotransplantat überleben, kann nur so gedeutet werden, daß diese Nervenfasern von intrapulmonalen Ganglienzellen und nicht etwa von Ganglienzellen des Nervus sympathicus bzw. des Nervus vagus stammen. Da in der Adventitia der Gefäße bekanntlich keine Ganglienzellen vorkommen, sondern nur im Plexus peribronchialis, müssen diese terminalen Nervenfasern von Ganglienzellen des Plexus peribronchialis stammen.

Der theoretische Einwand, daß es sich bei diesen terminalen Axonen auch um Regenerate handeln könne, ist aus mehreren Gründen gegenstandslos: die maßgeblichen elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden von uns im Bereich der kleinen Arterien und sogar der Arteriolen durchgeführt, die weiter als 10 cm vom Lungenhilus entfernt liegen. Regenerierende Nervenfasern jedoch können selbst unter Idealbedingungen nach 20 Tagen nicht weiter als 2 cm und nach 2 Monaten nicht weiter als 6 cm in das Autotransplantat eingedrungen sein. Die Streckenangaben von 2 bzw. 6 cm ergeben sich, wenn eine Durchschnittsgeschwindigkeit der Nervenregenerate von 1 mm pro Tag zugrunde gelegt wird. Die Durchschnittsgeschwindigkeit von 1 mm pro Tag wird aber nur unter Idealbedingungen erreicht, z.B. nach Quetschung des N. ischiadicus. Hierbei können die regenerierenden Axone die distal von der Quetschung liegenden Nervenscheiden als Leitbahnen benutzen. Sie haben außerdem kein Granulationsgewebe zu überwinden (Lit. bei LEHMANN, 1959).

Bei der Autotransplantation der linken Lunge sind die Regenerationsverhältnisse im Bereich der Bronchus- und Arterien-

nähte ausgesprochen ungünstig. Die aus dem Mediastinum kommenden Nervenfasern müssen nämlich zuerst das Granulationsgewebe durchdringen, um die Adventitia der Pulmonalarterie bzw. die Bronchuswand des Autotransplantates zu erreichen. Außerdem ist infolge der besonderen Nahttechnik eine End - zu - End - Lage der durchtrennten Nervenbündel praktisch nicht gegeben. Die proximalen Nervenstümpfe können sogar durch die Gefäßnaht um 180° verdreht liegen. Schließlich ist zu berücksichtigen, daß die Regeneration der Axone nicht sofort nach der Nervendurchschneidung einsetzt, sondern erst nach Ablauf der initialen Stumpfdegeneration, die z.B. im N. ischiadicus des Kaninchens mindestens 4 Tage dauert (BLÜMCKE et al., 1966).

Eine zusammenfassende Deutung unserer elektronenmikroskopischen Befunde ist in Abb. 15 schematisch wiedergegeben. Es ist gezeigt, daß die innervierenden Nervenfasern der mittleren und kleinen Äste der A. pulmonalis von Ganglienzellen des Plexus peribronchialis stammen, der größte Teil der innervierenden Fasern der Stammarterie und ihrer großen Äste dagegen von Ganglienzellen, die außerhalb der Lunge liegen. In erster Linie kommen hierfür Ganglienzellen des N. sympathicus und des extrapulmonalen Plexus peribronchialis in Betracht. Möglicherweise ziehen aber auch Fasern des N. vagus direkt in die Adventitia der A. pulmonalis. Diese Nervenfasern werden bei der Autotransplantation durchschnitten und fallen der Wallerschen Degeneration anheim. Sie können zwischen intakten intrapulmonalen Axonen in den größeren Nervenbündeln im Bereich der Stammarterie nachgewiesen werden.

Dieses Konzept wird auch durch die Ergebnisse unserer quantitativen Noradrenalinbestimmungen gestützt: Noradrenalin-aufnahme und Noradrenaliningehalt sind in den großen Ästen der A. pulmonalis der autotransplantierten Seite im Ver-

gleich zur normalen Lunge erniedrigt. Das bedeutet, daß ein beträchtlicher Teil der adrenergischen Nervenfasern degeneriert ist, also von extrapulmonalen sympathischen Ganglienzellen kommt. Im Bereich der Stammarterie sind Noradrenalinspeicherung und Noradrenaliningehalt sogar stark reduziert.

Aus den quantitativen Noradrenalinbestimmungen läßt sich weiter schließen, daß der Abschnitt der Stammarterie fast ausschließlich von adrenergischen Nervenfasern innerviert wird, die zu extrapulmonalen Ganglienzellen gehören. Demgegenüber werden nach den morphologischen Befunden die größeren Äste der A. pulmonalis zu einem wesentlichen Teil von den intrapulmonalen Neuronen versorgt. Hierzu stehen die biochemischen Befunde in einem gewissen Gegensatz, da selbst in der Lungenperipherie die Noradrenalinspeicherung in der autotransplantierten Seite noch beeinträchtigt ist.

Die vorliegenden morphologischen und biochemischen Untersuchungen geben keine Auskunft darüber, ob die intrapulmonalen Neurone die Bronchien und Gefäßmuskulatur im Autotransplantat funktionsgerecht innervieren. Das ist, wie diskutiert wurde (BLÜMCKE et al., 1969 a; BLÜMCKE et al., 1969 b), zweifelhaft, da die intrapulmonalen Neurone völlig autonom arbeiten. Wir neigen zu der Ansicht, daß in der autotransplantierten Lunge eine neurale Dysregulation besteht, da den intrapulmonalen Neuronen die Verknüpfung mit übergeordneten Zentren fehlt. Damit ist die Steuerung des normalerweise fein ausgewogenen Zusammenspiels zwischen adrenergischem und cholinergischem System nicht mehr gewährleistet. Möglicherweise sind die vielfach beobachteten Widerstandserhöhungen in der A. pulmonalis von autotransplantierten Hundelungen (NASSERI et al., 1970) als Folge dieser von uns geforderten neuralen Dysregulation aufzufassen.

ZUSAMMENFASSUNG:

1. Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen sowohl an Stammbronchien als auch an Lappen- und Segmentbronchien autotransplantierte Hundelungen, deren Überlebenszeiten einmal 6 - 20 Tage (sog. Kurzzeittransplantate) und zum anderen 5 - 6 Jahre (sog. Langzeittransplantate) betrugen, haben zu folgenden Ergebnissen geführt: alle Nervenfasern, die von extrapulmonalen Ganglienzellen stammen, wurden durch die Transplantation durchschnitten und fielen der Wallerschen Degeneration anheim. Die intrapulmonal gelegenen Neurone überleben die Autotransplantation bei kurzer Überlebenszeit, zeigen aber deutliche regressive Veränderungen und bei sog. Langzeittransplantaten war eine Verminderung der Neurone nachzuweisen. Eine Nervenregeneration im Bereich der Bronchusanastomose konnte nicht nachgewiesen werden.

Biochemische Untersuchungen über Noradrenalingehalt und Noradrenalin Aufnahme der Bronchuswand stützen die morphologischen Ergebnisse: eine gewisse Zahl adrenerger Neurone des intrapulmonal gelegenen Plexus peribronchialis überlebt. Im Bereich der Lappen- und Segmentbronchien von Kurzzeittransplantaten zeigte sich eine höhere Noradrenalin Aufnahme als in entsprechenden Abschnitten der Kontrolllungen. Diese Befunde werden als Folge einer verzögerten Freisetzung von Noradrenalin auf Grund der Dezentralisation der Neurone interpretiert. Bei Langzeittransplantaten konnte im Bereich der Lappenbronchien eine Verminderung der Noradrenalin Aufnahme nachgewiesen werden. Dies steht in Übereinstimmung mit den morphologischen Untersuchungen, die regressive Veränderungen an intrapulmonalen Neuronen ergaben.

2. Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Nervenplexus der Pulmonalarterien autotransplantierten Lungen von Hunden, deren Überlebenszeiten zwischen 20 Tagen und 5 Monaten lagen, haben zu folgenden Ergebnissen geführt: Im distal von der Arterienanastomose gelegenen Abschnitt der A. pulmonalis ist der größte Teil der Nervenfasern degeneriert. Diese degenerierten Fasern gehören zu extrapulmonalen Ganglienzellen (Grenzstrang des Sympathicus, N. vagus, extrapulmonaler Plexus peribronchialis). Zwischen Adventitia und Media der mittleren und kleinen Äste der A. pulmonalis können reichlich intakte Nervenfasern beobachtet werden, und im Bereich der Arteriolen fallen nur intakte Axone auf. An den terminalen Axonen sind synaptische Anschwellungen mit den feinstrukturellen Merkmalen adrenergischer oder cholinergischer Nerven nachzuweisen.

In biochemischen Untersuchungen wurden Gehalt und Aufnahme von Noradrenalin in Stamm-, Lappen- und Segmentarterienwänden von normalen und autotransplantierten Hundelungen quantitativ bestimmt. Die Reimplantationszeiten betrugen hierbei 6, 15 und 20 Tage. In teilweiser Übereinstimmung mit den elektronenmikroskopischen Befunden haben diese biochemischen Untersuchungen ergeben, daß im distal von der Arterienanastomose gelegenen Teil der A. pulmonalis praktisch keine Noradrenalinaufnahme oder -speicherung mehr nachweisbar ist.

Die Befunde werden wie folgt interpretiert: Die Innervation der mittleren Pulmonalarterienäste erfolgt zum Teil, die der kleinen und kleinsten Arterienäste ausschließlich von intrapulmonalen Ganglienzellen des Plexus peribronchialis aus, während die A. pulmonalis mit ihren großen Ästen im wesentlichen von extrapulmonalen Ganglienzellen innerviert wird.

Literatur:

- BENNET, H. S., LUFT, J. H.:
s- Collidine as a basis for buffering
fixatives. J. biophys. biochem. Cytol.
6, 113-114 (1959).
- BLÜMCKE, S., DELLSCHAU, H., NASSERI, M., EISELE, R.,
STÄDTLER, K., BUCHERL, E. S.:
Die Innervation der Bronchialdrüsen in
reimplantierten Hundelungen. Z. Zellforsch.
100, 474-486 (1969 a).
- BLÜMCKE, S., NIEDORF, H.R., RODE, J.:
Axoplasmic alterations in the proximal
and distal stumps of transected nerves.
Acta neuropath. (Berl.) 7, 44-61 (1966).
- BLÜMCKE, S., RODE, J., NIEDORF, H.R., NASSERI, M., EISELE, R.,
STÄDTLER, K., BÜCHERL, E.S.:
Der peribronchiale Nervenplexus in reimplan-
tierten Hundelungen. Beitr. path. Anat.
138, 272-291 (1969 b).
- BODIAN, D.:
A new method for staining nerve fibers
and nerve endings in mounted paraffin
sections. Anat. Rec. 65, 89-97 (1936).
- BODIAN, D.:
The staining of paraffin section of nervous
tissue with activated protargol. The role
of fixatives.
Anat. Rec. 62, 153-162 (1937).
- BRAY, G. A.:
A simple efficient liquid scintillator for
counting aqueous solutions in a liquid
scintillation counter. Analyt. Biochem.
(N. Y.) 1, 279-285 (1960).
- BRETTSCHNEIDER, H.: Die Gefäßinnervation als ein Beispiel für
die feinere Morphologie der vegetativen
Endformation. Verh. Anat. Ges. 1963,
Erg.-H. Anat. Anz. 113, 150-171 (1964).
- BÜCHERL, E. S., LESCH, P., NASSERI, M., RICHTER, M.:
Ergebnisse experimenteller Untersuchungen
nach normothermer und hypothermer Homoio-
transplantation einer Lunge.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 296, 660-686
(1961).

- CAULFIELD, J. B.: Effects of varying the vehicle of OsO_4 in tissue fixation.
J. biophys. biochem. Cytol. 2, 827 (1957).
- ČECH, S.: Adrenergic innervation of blood vessels in the lung of some mammals.
Acta anat. (Basel) 74, 169-182 (1969).
- DENGLER, H. J.: Zur Methodik der Catecholaminbestimmung.
Ergebn. Lab. Med. 2, 55-63 (1967).
- DIJKSTRA, C.: Über die Innervation der Lungen.
Beitr. klin. Tuberk. 92, 445-471 (1939).
- DIJKSTRA, C.: Über die Innervation der Lungen. - Eine Untersuchung mittels des Osmium - Jodid-Verfahrens.
Mikroskopie 24, 77-87 (1969).
- v. EULER, U. S., FLODING, I.:
Diagnosis of pheochromocytoma by fluorimetric estimation of adrenaline and noradrenaline in urine.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 8, 288-295 (1956).
- v. EULER, U. S., LISHAJKO, F.:
The effect of deuterium on the release and uptake of noradrenaline in isolated nerve granules. Acta physiol. scand. 82, 131-134 (1971).
- FILLENZ, M.: Innervation of pulmonary and bronchial vessels of the dog.
J. Anat. (Lond.) 106, 449-461 (1969).
- GAYLOR, J. B.: The intrinsic nervous mechanism of the human lung.
Brain 57, 143-160 (1934).
- GLASER, W.: Die Innervation der Bronchien. In: Die Lebensnerven, herausgeg. von L.R. MÜLLER, 2. Aufl. Berlin: Springer 1924.
- GLASER, W.: Die intramuralen Nerven der Blutgefäße in der Lunge.
Z. Anat. Entwickl.-Gesch. 83, 327-331 (1927).
- KARNOVSKY, M. J.: Simple methods for "staining with lead" at high pH in electron microscopy.
J. biophys. biochem. Cytol. 11, 729-732 (1961).

- LARSELL, O.: Nerve terminations in the lung of the rabbit. J. comp. Neurol. 33, 105-131 (1921).
- LARSELL, O.: The ganglia, plexuses, and nerve terminations of the mammalian lung and pleura pulmonalis. J. comp. Neurol. 25, 97-132 (1923).
- LEHMANN, H. J.: Die Nervenfasern. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, herausgeg. von W. BARGMANN, Bd. IV/4. Berlin - Göttingen - Heidelberg: Springer 1959.
- LUFT, J. H.: Improvements in epoxy resin embedding methods. J. biophys. biochem. Cytol. 2, 409 (1961).
- NASSERI, M., BLÜMCKE, S., EISELE, R., KÖTTER, D., BÜCHERL, E.S.: Funktionelle und morphologische Befunde an autotransplantierten Hundelungen. Verh. dtsh. Ges. Path. 54, 185-190 (1970).
- NIEDORF, H.R., BLÜMCKE, S., BUCHERL, E.S., NASSERI, M., EISELE, R.: Symposium on Morphology in Lung Transplantation. Amsterdam, 12.4.1972. Published: S. KARGER A.G. (Basel), (im Druck).
- NIGRO, S.L., HIRSCH, E.F., RAMS, J.J., HAMOUDA, F., ADAMS, W.E.: The innervation of the mammalian lung. II. Regression of the intrinsic nerves and other sequelae in the reimplanted lung. Arch. Surg. 96, 138-148 (1968).
- REYNOLDS, E.S.: The use of lead citrate at high pH as an electron - opaque stain in electron microscopy. J. Cell Biol. 17, 208-212 (1963).
- SUNDER - PLASSMANN, P.: Der Nervenapparat der menschlichen Lunge und seine klinische Bedeutung. Dtsch. Z. Chir. 250, 705-714 (1938).
- SUNDER - PLASSMANN, P.: Durchblutungsschäden und ihre Behandlung. Stuttgart: Enke 1943.
- TRUMP, B., SMUCKLER, E.A., BENDITTE, E.P.A.: A method for staining epoxy sections for light microscopy. J. Ultrastruct. Res. 5, 343- (1961).

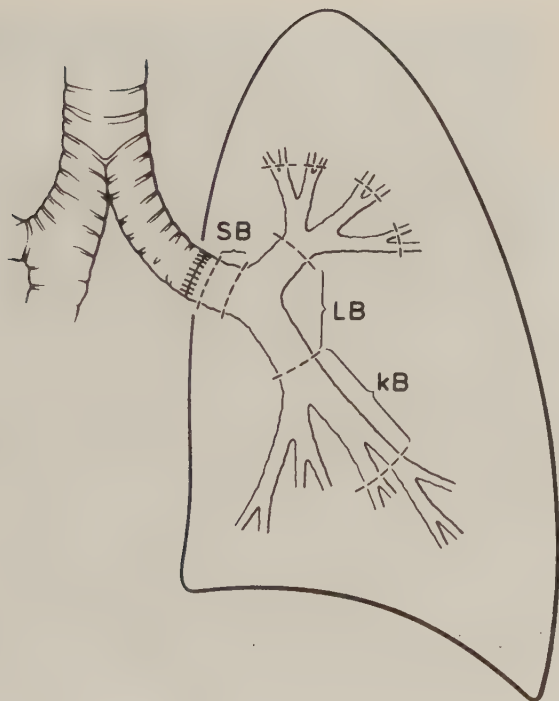


Abb. 1:

Schematische Darstellung der autotransplantierten linken Lunge und ihrer verschiedenen Bronchusabschnitte, an denen die quantitativen Noradrenalinbestimmungen vorgenommen wurden.

SB = Stammbronchus, LB = Lappenbronchus, KB = Segmentbronchus

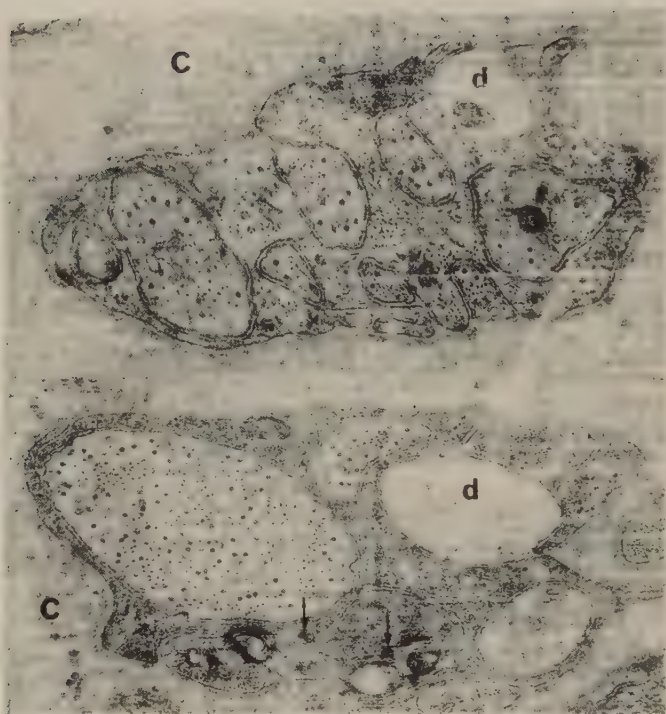


Abb. 2:

Ein degeneriertes markloses Axon (d) zwischen einer Gruppe von intakten marklosen Axonen, eingeschlossen in Schwannsche Zellfortsätze. Aus dem Plexus peribronchialis des unteren Lappenbronchus. C = Kollagen, Pfeile deuten auf die sog. Catecholaminvesikel eines intakten adrenergischen Axons. 2 Monate nach Autotransplantation. Vergr. 40 000 x

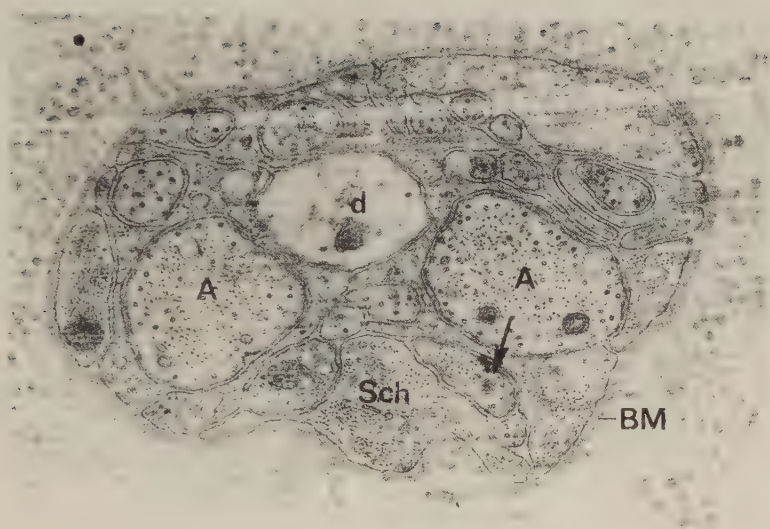


Abb. 3:

Kleineres Nervenbündel mit überwiegend intakten (A) und einigen degenerierten (d) Axonen aus dem Plexus peribronchialis. Pfeil deutet auf Vesikel mit dichtem Inhalt. Sch = Fortsätze Schwannscher Zellen. BM = Basalmembran. 20 Tage nach Autotransplantation.

Vergr. 45 000 x

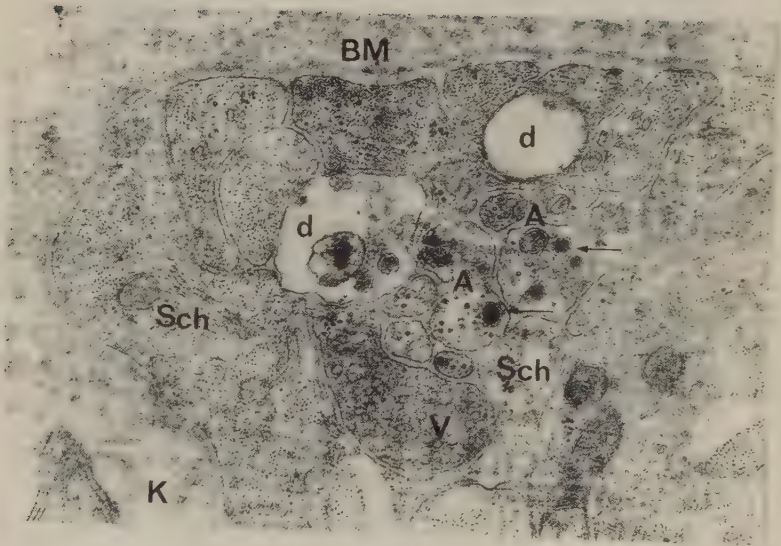


Abb. 4:

Vegetatives Nervenbündel aus der Umgebung der Stammarterie mit Basalmembran (BM), Fortsätzen Schwannscher Zellen (Sch), degenerierten (d) und intakten Axonen (A). In den intakten Axonen befinden sich zwischen tubulären Strukturen Vesikel mit dichtem Inhalt (Pfeile) und Anhäufungen von kleinen synaptischen Vesikeln (V). K = Kollagen. 20 Tage nach Autotransplantation. Vergr. 23 000 x

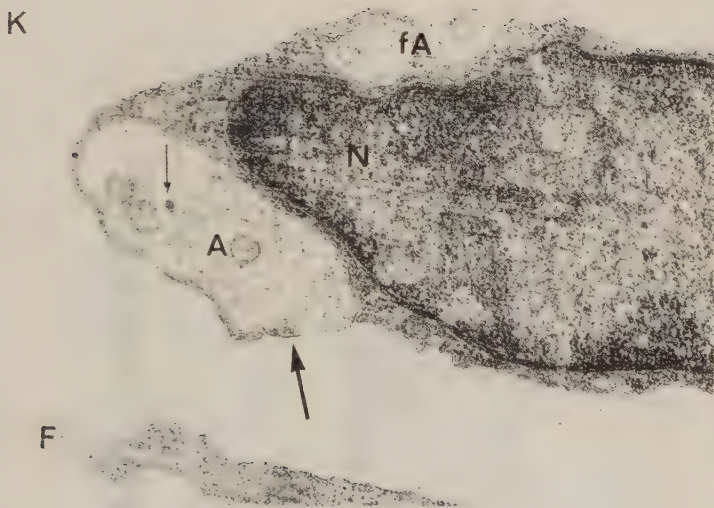


Abb. 5:

Ausschnitt aus einer Schwannschen Zelle mit Nucleus (N) und drei intakten vegetativen Axonen aus der unmittelbaren Umgebung einer Segmentarterie. fA = äußerst feine Axone. A = synaptische Anschwellung mit reichlich kleinen synaptischen Vesikeln und einer Vesikel mit dichtem Inhalt (kleiner Pfeil). Der große Pfeil weist auf eine Axonstelle, die frei von Zytoplasma der Schwannschen Zelle ist und nur noch von der Basalmembran bedeckt wird. 2 Monate nach Autotransplantation. Vergr. 33 000 x

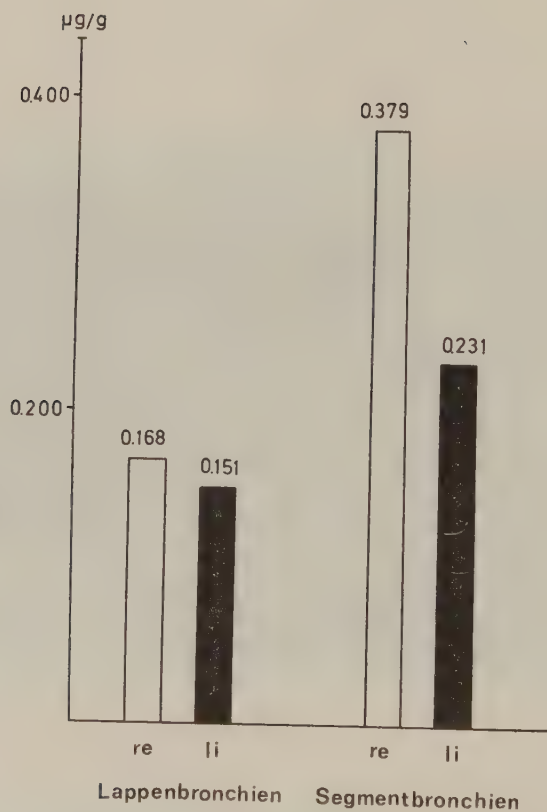


Abb. 6:

Noradrenalinegehalte der Lappen- und Segmentbronchien von re (normaler) und li (autotransplantiert) Hundelunge, 15 Tage nach Autotransplantation.

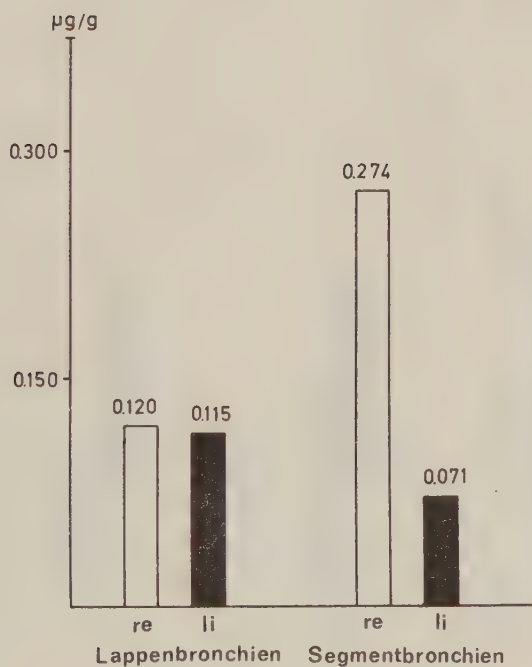


Abb. 7:

Noradrenalinegehalte der Lappen- und Segmentbronchien von re (normaler) und li (autotransplantierte) Hundelunge, 20 Tage nach Autotransplantation.

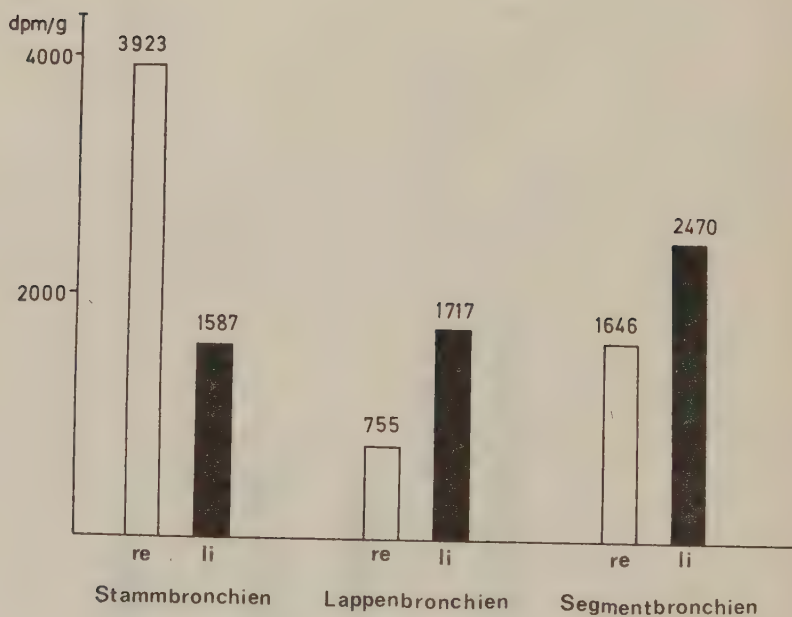


Abb. 8:

Noradrenalin-aufnahmen der Stamm-, Lappen- und Segmentbronchien von re (normaler) und li (autotransplantierte) Hundelunge, 6 Tage nach Autotransplantation.

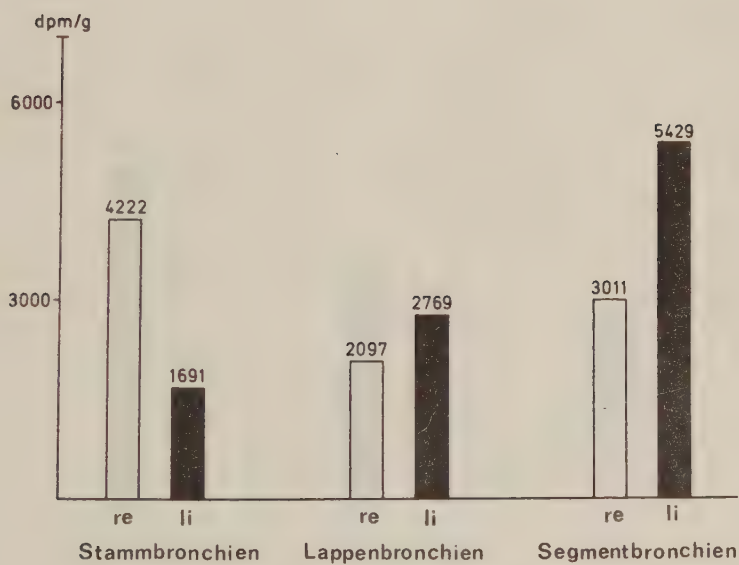


Abb. 9:

Noradrenalin-aufnahmen der Stamm-, Lappen- und Segmentbronchien von re (normaler) und li (autotransplantiert) Hundelunge, 20 Tage nach Autotransplantation.

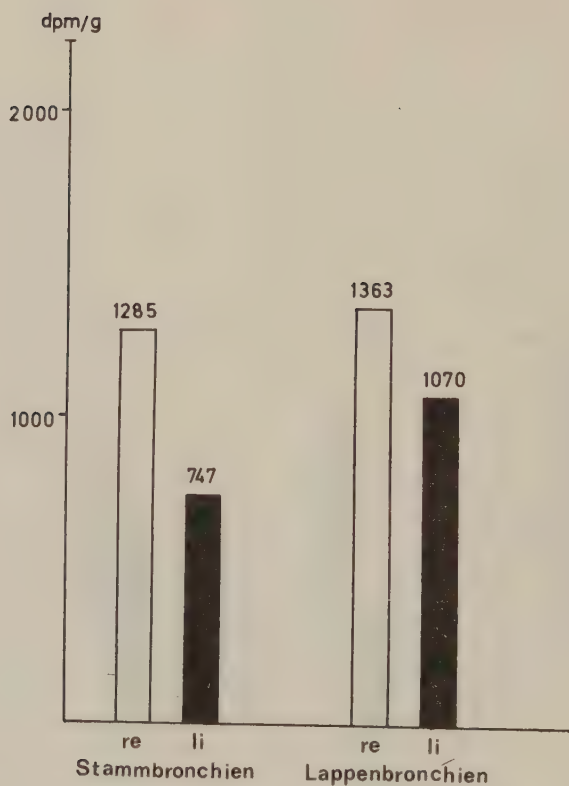


Abb. 10:

Noradrenalinaufnahmen der Stamm- und Lappenbronchien von re (normaler) und li (autotransplantiert) Hundelunge, 6 Jahre nach Autotransplantation.

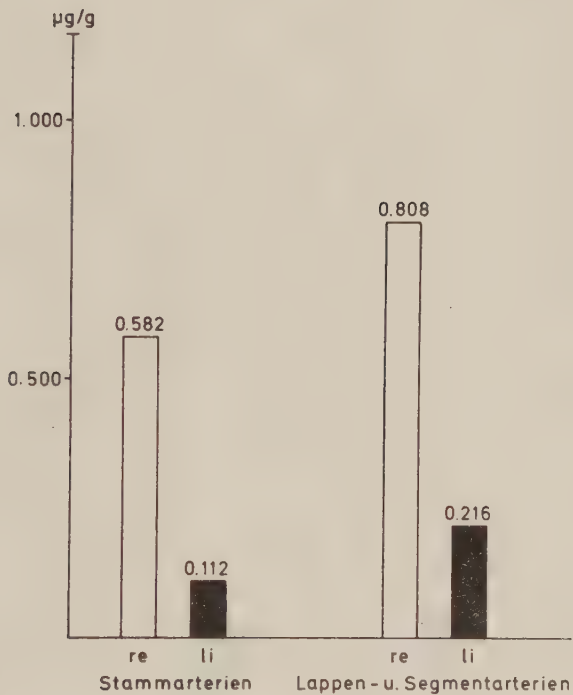


Abb. 11:

Noradrenalinegehalte der Stamm-, Lappen- und Segmentarterien von re (normaler) und li (autotransplantiert) Hundelunge, 20 Tage nach Autotransplantation.

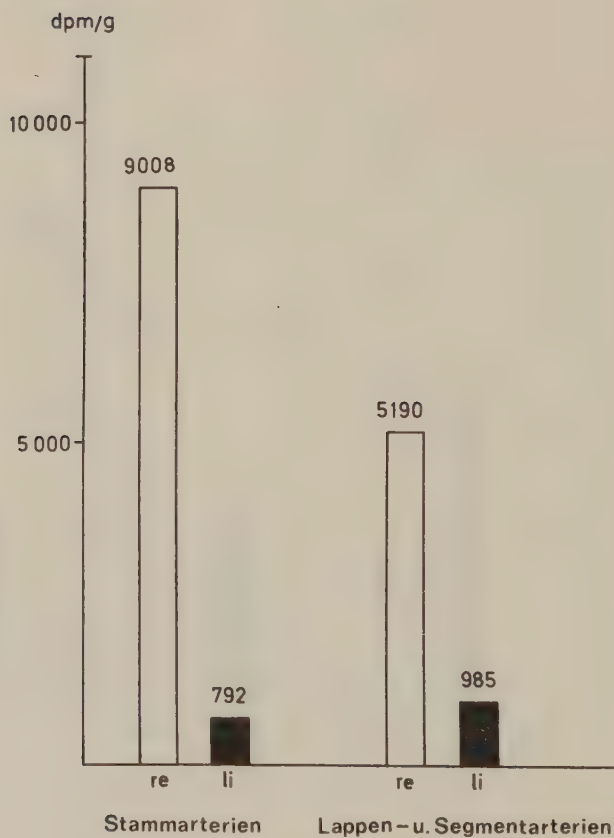


Abb. 12:

Noradrenalinaufnahmen der Stamm-, Lappen- und Segmentarterien von re (normaler) und li (autotransplantierte) Hundelunge, 20 Tage nach Autotransplantation.

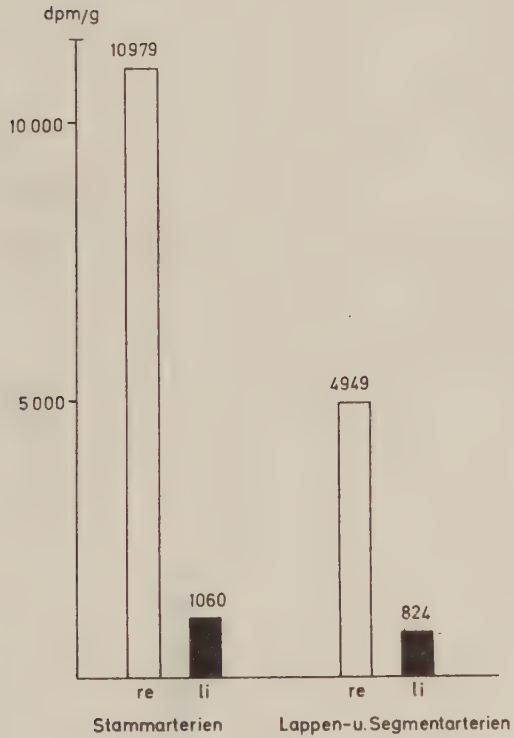


Abb. 13:

Noradrenalinaufnahmen der Stamm-, Lappen- und Segmentarterien von re (normaler) und li (autotransplantierte) Hundelunge, 15 Tage nach Autotransplantation.

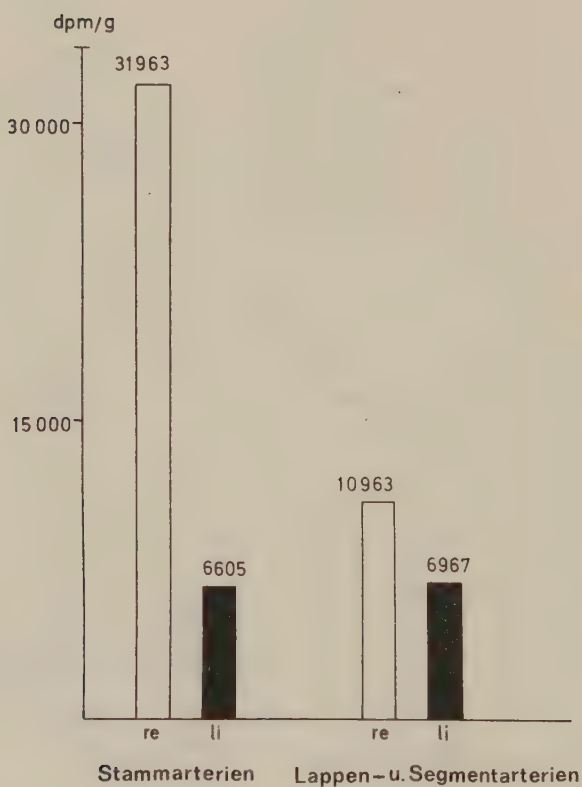


Abb. 14:

Noraurenalinalaufnahmen der Stamm-, Lappen- und Segmentarterien von re (normaler) und li (autotransplantiert) Hundelunge, 6 Tage nach Autotransplantation.

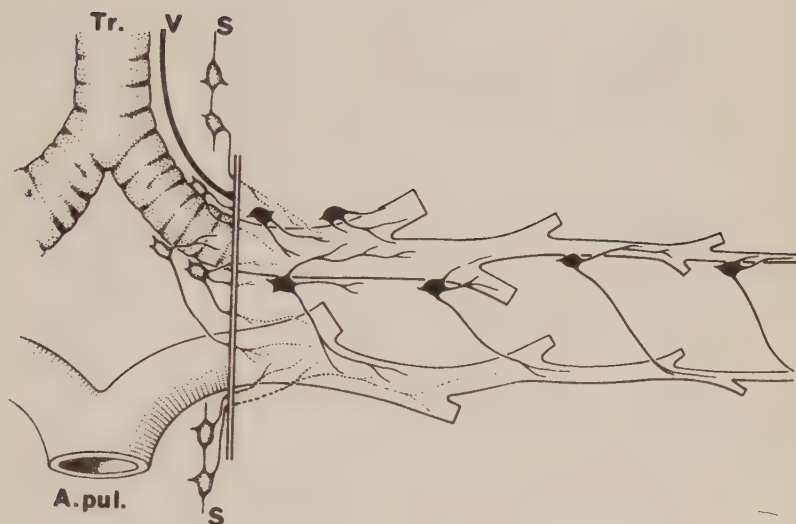


Abb. 15:

Schematische Darstellung der adrenergischen Innervation der Bronchien und Arterien im Lungenautotransplantat. Tr = Trachea, A. pul. = Arteria pulmonalis, V = Nervus vagus, S = Ganglienzellen des Grenzstranges des Sympathicus. Die schwarz gezeichneten Ganglienzellen sind intrapulmonale Ganglienzellen des Plexus peribronchialis. Sie innervieren nicht nur die Bronchien, sondern auch die Pulmonalarterien. Die Nervenfasern der Grenzstrangganglien (S) und der peribronchialen extrapulmonalen Ganglien degenerieren im Lungenautotransplantat (gestrichelte Linien).

Danksagung

Herrn Prof. Dr. K. LENNERT danke ich für die Möglichkeit zur Durchführung meiner Arbeit am Pathologischen Institut.

Ganz besonders möchte ich Herrn Prof. Dr. S. BLUMCKE für die Überlassung des Themas, für seine Ratschläge und seine tatkräftige Hilfe bei der Durchführung und Fertigstellung der Arbeit danken.

Lebenslauf

Am 16. Oktober 1943 wurde ich, Hubertus Dellschau, als Sohn des Verlagskaufmanns Major a.D. Eberhard Dellschau und seiner Ehefrau Renate Dellschau, geb. Krosta, in Wolfenbüttel geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Grundschule in Lindenfels im Odenwald wurde ich 1954 in dem Humanistischen Gymnasium in Bensheim an der Bergstraße eingeschult. Nach Wechsel des Wohnsitzes besuchte ich ab 1956 das Dilthey-Gymnasium in Wiesbaden, wo ich 1963 die Reifeprüfung (Abitur) ablegte.

Von 1963 bis 1965 war ich bei den Gebirgsjägern in Mittenwald.

Ich begann das Studium der Medizin 1965 in Mainz, wo ich 1966 das Vorphysikum und 1968 das Physikum bestand. Die Klinischen Semester studierte ich an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel. Das Staatsexamen habe ich am 22. Dezember 1971 bestanden.

Nach der Medizinalassistentenzeit, die ich an der 1. Medizinischen Universitätsklinik in Kiel, der Chirurgischen Universitätsklinik in Kiel und der Universitätsfrauenklinik in Kiel absolvierte, erhielt ich am 28. Februar 1973 die Approbation als Arzt.

Vom 1.4.1973 bis 30.6.1973 war ich als Assistenzarzt auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Preetz tätig.

Seit dem 1.8.1973 bin ich als Assistenzarzt im DRK-Anschar-Krankenhaus in Kiel angestellt, ich befinde mich im 4. Jahr der Ausbildung zum Facharzt für Chirurgie. Danach beabsichtige ich die Facharztausbildung zum Urologen anzuschließen.

Seit dem 3.5.1972 bin ich mit der biologisch-technischen Assistentin Stephanie Dellschau, geb. Bode, verheiratet. Wir haben zwei Kinder.

